

Welcome to espacenet. If this is not your first visit and some time has passed, you may experience reduced navigation until you perform a search.

## QUINOLONECARBOXYLIC ACID DERIVATIVE

**Publication number:** JP2069478 (A)

**Publication date:** 1990-03-08

**Inventor(s):** HIRAI KENJI; OTANI HIROYUKI; YOKOTA MASAHIRO +

**Applicant(s):** SAGAMI CHEM RES; CHISSO CORP +

**Classification:**

- international: A61K31/47; A61P31/00; C07D413/04; A61K31/47; A61P31/00; C07D413/00; (IPC1-7): A61K31/47; C07D413/04

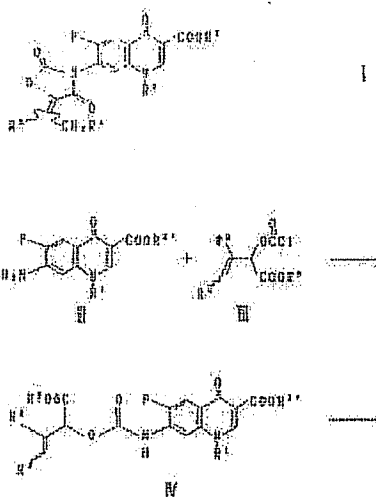
- European:

**Application number:** JP19880220420 19880905

**Priority number(s):** JP19880220420 19880905

### Abstract of JP 2069478 (A)

**NEW MATERIAL:**The compound of formula I (R<1> is lower alkyl or alkenyl; R<2>-R<4> are H or lower alkyl). **EXAMPLE:**1-Ethyl-6-fluoro-7-(5-isopropylidene-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid ethyl ester. **USE:**A drug having antibacterial activity against Gram-negative bacteria. **PREPARATION:**A compound of formula I wherein R<2> is R<2>' can be produced by condensing a 7-aminoquinolinecarboxylic acid derivative of formula II (R<2>' is lower alkyl) with an O-chlorocarbonyl-alkenylglycolic acid ester of formula III (R<5> is R<2>') in the presence of a base in an organic solvent and heating or refluxing the resultant compound of formula IV in an organic solvent in the presence of a base. The obtained compound can be converted to another compound of formula I wherein R<2> is H by selective hydrolysis with iodomethylsilane.



Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-69478

⑮ Int. Cl.<sup>5</sup>  
C 07 D 413/04  
// A 61 K 31/47

識別記号  
2 1 5  
ADW

庁内整理番号  
6742-4C

⑬ 公開 平成2年(1990)3月8日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全11頁)

⑭ 発明の名称 キノロンカルボン酸誘導体

⑯ 特 願 昭63-220420

⑰ 出 願 昭63(1988)9月5日

⑱ 発 明 者 平 井 憲 次 神奈川県相模原市南台1-9-2-104

⑲ 発 明 者 大 谷 裕 之 神奈川県相模原市西大沼4-4-1

⑲ 発 明 者 横 多 正 浩 千葉県市原市辰巳台東2-17 A204

⑳ 出 願 人 財団法人相模中央化学 東京都千代田区丸の内1丁目4番5号  
研究所

㉑ 出 願 人 チ ッ ソ 株 式 会 社 大阪府大阪市北区中之島3丁目6番32号

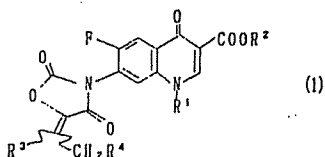
明 細 書

1. (発明の名称)

キノロンカルボン酸誘導体

2. (特許請求の範囲)

(1) 一般式



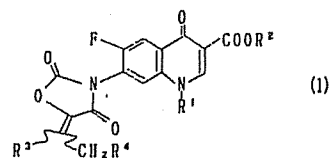
(式中、R¹は低級アルキル基、又はアルキニル基を表わし、R²、R³、およびR⁴は互いに独立して水素原子又は低級アルキル基を表わす。)

で示されるキノロンカルボン酸誘導体。

3. (発明の詳細な説明)

㉒ (産業上の利用分野)

本発明は抗菌活性を有する新規なキノロンカルボン酸誘導体に関する。更に詳しくは、本発明は一般式



(式中、R¹は低級アルキル基又はアルキニル基を表わし、R²、R³、およびR⁴は互いに独立して水素原子又はアルキル基を表わす。)で示される、キノロン環の6位にフッ素原子を有し、7位にアルキリデンオキサゾリジンジオン環を有することを特徴とする新規なキノロンカルボン酸誘導体に関する。

(従来の技術)

キノロンカルボン酸系合成抗菌剤は好気性グラム陰性菌に有効な尿路感染症の経口治療薬として開発され、近年では好気性グラム陰性菌のみならずグラム陽性菌にも活性を示すニューキノロンと呼ばれるキノロンカルボン酸系抗菌剤が開発されるに至っている〔例えば、診断と治療、74, 1313 (1986)、臨床と微生物、14, 169 (1987) 参照〕。

〔発明が解決しようとする問題点〕

しかしながら、ニューキノロン剤においても中枢神経系副作用の発現や、吸収性が必ずしも良好ではないなどの問題点を有している。また、最近ではノルフロキサシン等の市販されているニューキノロン剤に対し、一部の細菌に既に耐性傾向が現われている可能性が指摘されている。本発明の目的は抗菌活性に優れ、副作用が少なく、吸収性の良いキノロンカルボン酸誘導体を提供することにある。

〔問題を解決するための手段〕

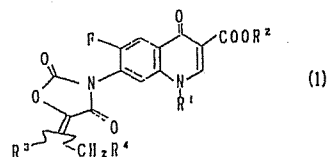
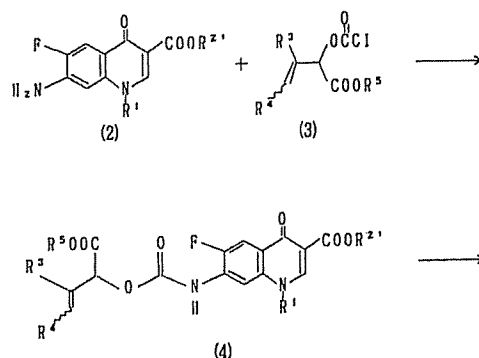
本発明者らは、上記の問題点を解決すべく鋭意検討した結果、従来法では合成が困難であるアルキリデンオキサゾリジジオン環を7位に有する新しいキノロンカルボン酸誘導体の合成に成功し、このものがグラム陰性菌に対して抗菌活性を有していることが確認され、本発明を完成するに至った。

本発明は一般式

ができる。さらに、 $R^2$ および $R^4$ としては互いに独立して水素原子又はメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ヘキシル基、オクチル基等の直鎖または分岐鎖アルキル基を例示することができる。

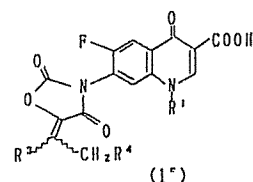
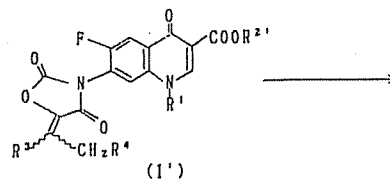
次に、本発明の一般式(1)で示されるキノロンカルボン酸誘導体の製造方法について詳細に説明する。

一般式(1)で示されるキノロンカルボン酸誘導体は例えば以下に示すルートに従って合成することができる。



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ は前記と同じ意味を表わす。)、で示されるキノロンカルボン酸誘導体に関するものである。

式中、 $R^1$ で表わされる低級アルキル基の例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、3-ペンチル基、ヘキシル基等の直鎖または分岐鎖アルキル基を挙げることができる。また、アルキニル基としては、プロパルギル基、1-メチルプロパルギル基、1,1-ジメチルプロパルギル基、1-エチルプロパルギル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基等のアルキニル基を挙げることができる。また、 $R^2$ としては水素原子又はメチル基、エチル基、プロピル基、あるいはブチル基等の低級アルキル基を例示すること



即ち、一般式(2) (式中、 $R^1$ は前記と同じ意味を表わし、 $R^2$ は低級アルキル基を表わす。)で示される7-アミノキノロンカルボン酸誘導体と一般式(3) (式中、 $R^3$ と $R^4$ は前記と同じ意味を表わし、 $R^5$ は低級アルキル基を表わす。)で示されるO-塩化カルボニルアルケニルグリコール酸エステル誘導体との縮合反応によって、一般式(4) ( $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ は前記と同じ意味を表わす。)で示されるカルバミン酸エステル誘導体を得るこ

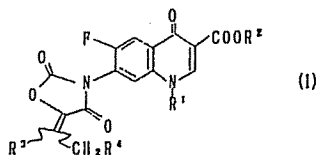
とができる。この反応は通常適当な有機溶媒中で塩基の存在下で行なうものである。塩基としては、ピリジン、ルチジン、ピリミジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン等の第三級アミン類を使用することができる。本反応は反応に害を及ぼさない非プロトン性の有機溶媒中で実施することができるが、使用する塩基を溶媒として用いて実施することが収率が良い点で好ましい。

次に、一般式(4)で示されるカルバミン酸エステル誘導体を塩基で処理することにより容易に一般式(1')（式中、 $R^1$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ は前記と同じ意味を表わす。）で示される7-（アルキリデンジオキソオキサゾリジノン-3-イル）キノロンカルボン酸エステル誘導体を得ることができる。このものは前記一般式(1)において置換基 $R^2$ が低級アルキル基である本発明のキノロンカルボン酸誘導体である。反応は通常の有機溶媒中で加熱もしくは環流下に実施することが好ましい。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナ

化合物が分解しない程度の高温の範囲内で実施することができる。

このようにして合成することのできる本発明の一般式(1)で示されるキノロンカルボン酸誘導体として代表的なものを表-1に示す。

表一 1 キノロンカルボン酸誘導体



化合物 番 号	置 換 基			
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
1	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H
2 *	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
3 *	HC=CCCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
4	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
5 *	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
6 *	HC=CCCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

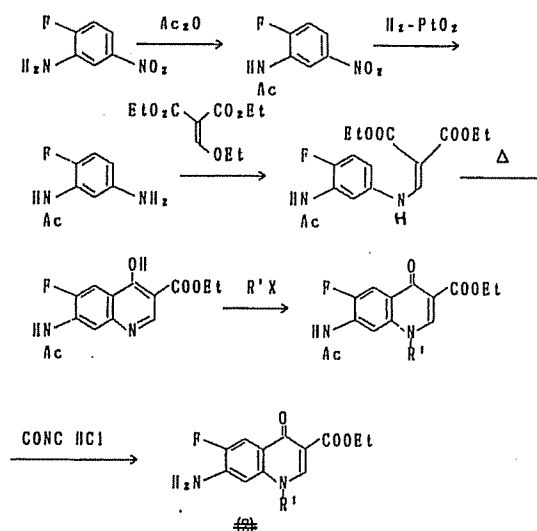
\*) オキサゾリジン環5位のアルキリデン基の立体化学がE体とZ体の混合物である。

ナトリウム、水酸化カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の塩基性無機化合物を使用することができる。塩基の使用量は一般に触媒量で十分である。有機溶媒としては、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等の芳香族系溶媒、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の溶媒を使用することができる。

次いでこのようにして得られた一般式(I')で示されるキノロンカルボン酸エステルのエステル部分をヨウ化トリメチルシランを用いて選択的に加水分解することによって一般式(I'') (式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同じ意味を表わす。)で示される7-(アルキリデンジオキソオキサゾリジン-3-イル)キノロンカルボン酸誘導体を得ることができる。このものは前記一般式(I)において置換基R<sup>2</sup>が水素原子である本発明のキノロンカルボン酸誘導体である。

反応は四塩化炭素、クロロホルム、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の溶媒中室温から

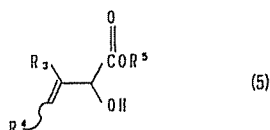
なお、原料化合物である 7-アミノキノロンカルボン酸誘導体(2)は、例えば次のルートにより合成することができる。



即ち、2-フルオロ-5-ニトロアニリンの  
セチル化により得られる2-フルオロ-5-ニト  
ロアセトアニリドを、酸化白金触媒存在下に還元  
し3-アセチルアミノ-4-フルオロアニリンへ

と変換した。次いでこのものとエトキシメチレンマロン酸ジエチルとを縮合させ(3-アセチルアミノ-4-フルオロフェニル)アミノメチレンマロン酸ジエチルとし、加熱下に環化させることにより6-フルオロ-7-アセチルアミノ-4-ヒドロキシキノリン-3-カルボン酸エチルへと誘導した。次いでこのものに塩基の存在下にハロゲン化低級アルキルあるいはハロゲン化アルキニルと反応させ1位窒素原子上に低級アルキル基あるいはアルキニル基を導入した。最後に酸性条件下で脱アセチル化することにより7-アミノキノロン誘導体を製造することができる。

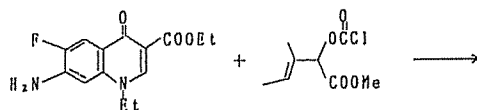
また、O-塩化カルボニルアルケニルグリコール酸エステル誘導体(4)は一般式



(式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ は前記と同じ意味を表わす。)で示される2-ヒドロキシ-3-アルケ

間攪拌した。反応終了後減圧下に濃縮し、2N塩酸を加えてからクロロホルムで抽出した。次いで、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。得られた黄色油状物にエーテルを加えて固体を析出させ濾取することにより、1-エチル-6-フルオロ-7-(N-(1'-メトキシカルボニル-2'-メチル-2'-プロベニル)オキシカルボニル)アミノ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチルの無色固体(0.50g、収率82%)を得た。 $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ , TMS,  $\delta$  ppm): 8.51(s, 1H), 8.39(d, 1H,  $J_{HF}=7.6$ Hz), 8.24(d, 1H,  $J_{HF}=11.7$ Hz), 7.65(br.s, 1H), 5.30(s, 1H), 5.22(s, 1H), 5.14(s, 1H), 4.40(q, 2H,  $J=6.9$ Hz), 4.28(q, 2H,  $J=7.0$ Hz), 3.74(s, 3H), 1.82(s, 3H), 1.48(t, 3H,  $J=6.9$ Hz), 1.35(t, 3H,  $J=7.0$ Hz)。

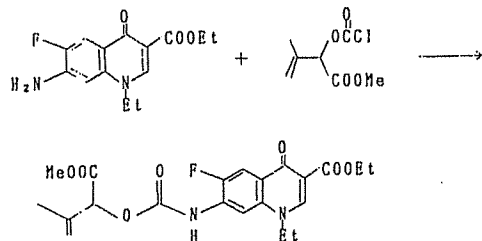
#### 実施例 2



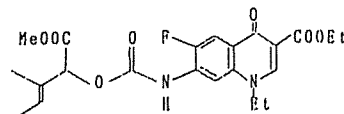
ン酸エステル誘導体とホスゲンガスあるいはクロロ酸トリクロロメチルエステル(ホスゲンダイマー)との反応により製造できる。

以下、実施例、参考例、および試験例を挙げて本発明を更に詳しく説明する。また、得られたキノロンカルボン酸誘導体の融点およびスペクトルデータは表-2および3に示した。

#### 実施例 1

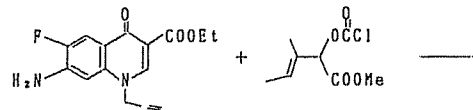


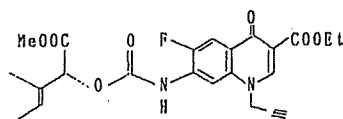
1-エチル-6-フルオロ-7-アミノ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチル(0.40g、1.4mmol)のピリジン溶液(20ml)に氷冷下に2-塩化カルボニルオキシ-3-メチル-3-ブテン酸メチル(0.79g、3.8mmol)のエーテル溶液(5ml)を加えた後、室温で10時



実施例 1 と同様の操作により1-エチル-6-フルオロ-7-アミノ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチル(0.65g、2.0mmol)と2-塩化カルボニルオキシ-3-メチル-3-プロベニル酸メチル(0.88g、4.2mmol)とを反応させて、1-エチル-6-フルオロ-7-(N-(1'-メトキシカルボニル-2'-メチル-2'-プロベニル)オキシカルボニル)アミノ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチルの黄色油状物(0.79g、収率86%)を得た。このものは精製することなく次の反応(実施例13参照)に用いた。

#### 実施例 3



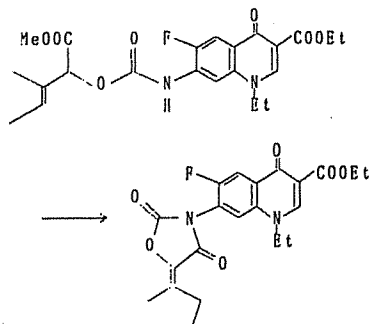


実施例 1 と同様の操作により 1-プロパルギル-6-フルオロ-7-アミノ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチル (0.86 g、3.0mmol) と 2-塩化カルボニルオキシ-3-メチル-3-プロパン酸メチル (1.50 g、7.0mmol) とを反応させて、1-プロパルギル-6-フルオロ-7-〔N-(1'-メトキシカルボニル-2'-メチル-2'-プロパニル)オキシカルボニル〕アミノ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチルの黄色油状物 (1.22 g、収率85%) を得た。このものは精製することなく次の反応 (実施例14参照) に用いた。

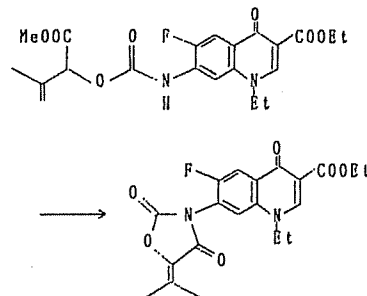
## 実施例 4

品の 1-エチル-6-フルオロ-7-〔5-イソプロピリデン-2,4-ジオキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル〕-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチル (化合物番号1) の無色結晶 (0.20 g、収率43%) を得た。

## 実施例 5



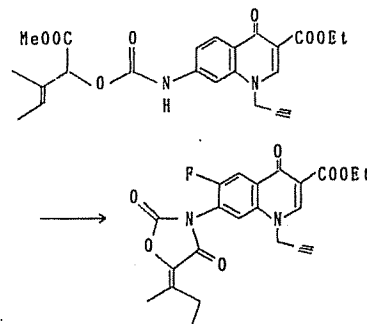
実施例 4 と同様の操作により、1-エチル-6-フルオロ-7-〔N-(1'-メトキシカルボニル-2'-メチル-2'-プロパニル)オキシカルボニル〕アミノ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチル (0.79 g、1.8mmol) から



1-エチル-6-フルオロ-7-〔N-(1'-メトキシカルボニル-2'-メチル-2'-プロパニル)オキシカルボニル〕アミノ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチル (0.50 g、1.2mmol) のトルエン溶液 (30ml) に無水酢酸ナトリウム (0.5g) を加え、5時間加熱還流した。反応終了後減圧下に濃縮した。次いで水を加えクロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた黄色結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム/酢酸エチル=2/1) により精製し、さらにエーテル-ヘキサンから再結晶して純

1-エチル-6-フルオロ-7-〔5-sec-ブチリデン-2,4-ジオキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル〕-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチル (化合物番号2) の無色結晶 (0.45 g、収率63%) を得た。

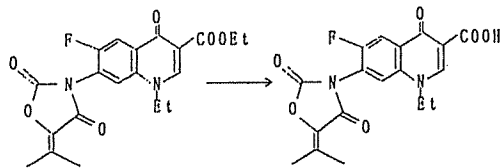
## 実施例 6



実施例 4 と同様の操作により 1-プロパルギル-6-フルオロ-7-〔N-(1'-メトキシカルボニル-2'-メチル-2'-プロパニル)オキシカルボニル〕アミノ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチル (1.22 g、2.6mmol) から 1-プロパルギル-6-フルオロ-7-〔5-

-sec-ブチリデン-2,4-ジオキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチル〔化合物番号3〕の無色結晶(0.40g、収率36%)を得た。

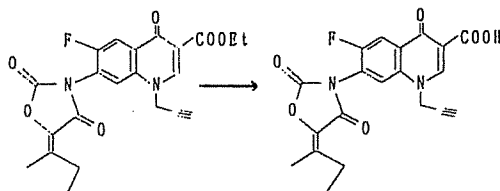
## 実施例7



1-エチル-6-フルオロ-7-(5-イソプロピリデン-2,4-ジオキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチル(0.20g、0.5mmol)の四塩化炭素溶液(30ml)にヨウ化トリメチルシラン(1.4 ml、10mmol)を加え、55~60℃に加熱し48時間攪拌した。反応終了後10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後減圧下に濃縮した。得られた無色固体をエーテル-塩

-3-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸〔化合物番号5〕の無色結晶(0.08g、収率85%)を得た。

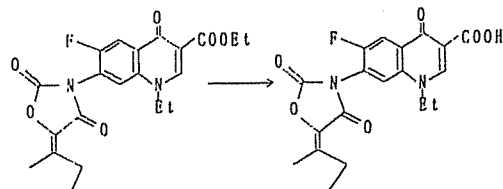
## 実施例9



実施例7と同様の操作により、1-プロパルギル-6-フルオロ-7-(5-sec-ブチリデン-2,4-ジオキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチル(0.20g、0.5mmol)のヨウ化トリメチルシラン(1.4 ml、10mmol)による加水分解反応により、1-プロパルギル-6-フルオロ-7-(5-sec-ブチリデン-2,4-ジオキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸〔化合物番号6〕の無色結晶(0.15g、収率77%)を得た。

化メチレンから再結晶して、純品の1-エチル-6-フルオロ-7-(5-イソプロピリデン-2,4-ジオキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸〔化合物番号4〕の無色結晶(0.15g、収率80%)を得た。

## 実施例8



実施例7と同様の操作により、1-エチル-6-フルオロ-7-(5-sec-ブチリデン-2,4-ジオキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチル(0.10mg、0.3mmol)のヨウ化トリメチルシラン(0.8 ml、40mmol)による加水分解反応により、1-エチル-6-フルオロ-7-(5-sec-ブチリデン-2,4-ジオキソ-1,3-オキサゾリジン

表-2 キノロンカルボン酸誘導体の融点および元素分析値

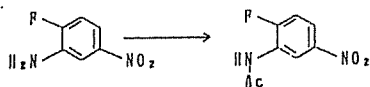
化合物 番 号	融 点 (℃)	分 子 式	C (%)		H (%)		N (%)	
			実測値	計算値	実測値	計算値	実測値	計算値
1	233-235	$C_{20}H_{19}N_2O_6F$	59.53	59.70	4.68	4.76	6.82	6.96
2	133-134	$C_{21}H_{21}N_2O_6F$	60.59	60.57	5.22	5.08	6.66	6.73
3	194-196	$C_{22}H_{19}N_2O_6F$	62.68	62.97	4.43	4.49	6.46	6.57
4	259-261	$C_{18}H_{15}N_2O_6F$	57.47	57.76	3.89	4.02	7.78	7.48
5	131-133	$C_{19}H_{17}N_2O_6F$	58.52	58.76	4.13	4.41	6.86	7.21
6	127-129	$C_{20}H_{15}N_2O_6F$	60.01	60.31	3.98	3.80	7.26	7.03

表-3 キノロンカルボン酸誘導体のスペクトルデータ

化合物 番 号	$^1H$ -NMRスペクトル(CDCI <sub>3</sub> , TMS, $\delta$ ppm)	赤外吸収スペクトル (cm <sup>-1</sup> )
1	8.54(br. s, 1H), 8.39(d, 1H, $J_{HF}$ =9.9Hz), 7.50(d, 1H, $J_{HF}$ =5.4Hz), 4.41(q, 2H, $J$ =7.1Hz), 4.42(q, 2H, $J$ =7.3Hz), 2.33(s, 3H), 2.10(s, 3H), 1.57(t, 3H, $J$ =7.3Hz), 1.42(t, 3H, $J$ =7.1Hz)	3080, 3000, 1820, 1750, 1722, 1690, 1645, 1615
2	8.55(s, 1H), 8.39(d, 1H, $J_{HF}$ =9.9Hz), 7.51(d, 1H, $J_{HF}$ =5.4Hz), 4.41(q, 2H, $J$ =7.1Hz), 4.25(q, 2H, $J$ =7.2Hz), 2.79 and 2.46(each q, total 2H, $J$ =7.5Hz), 2.31 and 2.09(each s, total 3H), 1.57(t, 3H, $J$ =7.2Hz), 1.43(t, 3H, $J$ =7.1Hz), 1.19 and 1.18(each t, total 3H, $J$ =7.5Hz)	3070, 3010, 1820, 1745, 1725, 1685, 1640, 1615
3	8.63(s, 1H), 8.38(d, 1H, $J_{HF}$ =9.8Hz), 7.62(d, 1H, $J_{HF}$ =5.4Hz), 4.89(d, 2H, $J$ =2.4Hz), 4.41(q, 2H, $J$ =7.1Hz), 2.79 and 2.47(each s, total 2H, $J$ =7.5Hz), 2.67(t, 1H, $J$ =2.4Hz), 2.32 and 2.09(each s, total 3H), 1.43(t, 3H, $J$ =7.1Hz), 1.19 and 1.18(each t, total 3H, $J$ =7.5Hz)	3100, 3005, 2130, 1825, 1755, 1735, 1690, 1622
4	14.39(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.41(d, 1H, $J_{HF}$ =9.4Hz), 7.69(d, 1H, $J_{HF}$ =5.4Hz), 4.39(q, 2H, $J$ =7.2Hz), 2.34(s, 3H), 2.12(s, 3H), 1.63(t, 3H, $J$ =7.2Hz)	3450, 3100, 3050, 1825, 1755, 1690, 1620
5	14.76(s, 1H), 9.15(s, 1H), 8.42(d, 1H, $J_{HF}$ =5.8Hz), 8.31(d, 1H, $J_{HF}$ =9.6Hz), 4.53(q, 2H, $J$ =7.1Hz), 2.72 and 2.40(each q, total 2H, $J$ =7.6Hz), 2.26 and 2.04(each s, total 3H), 1.43(t, 3H, $J$ =7.1Hz), 1.14 and 1.11(each t, total 3H, $J$ =7.6Hz)	3350, 3060, 1825, 1755, 1685, 1615
6	14.22(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.40(d, 1H, $J_{HF}$ =9.0Hz), 7.52(d, 1H, $J_{HF}$ =5.5Hz), 5.08(d, 2H, $J$ =1.8Hz), 2.79 and 2.48(each q, total 2H, $J$ =7.6Hz), 2.62(t, 1H, $J$ =1.8Hz), 2.32 and 2.10(each s, total 3H), 1.20 and 1.19(each t, total 3H, $J$ =7.6Hz)	3470, 2110, 1825, 1755, 1685, 1620

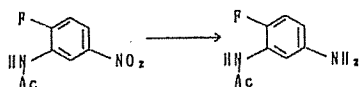


## 参考例 1



無水酢酸 (130 ml) に氷冷下で 2-フルオロ-5-ニトロアニリン (25.0 g、0.160 mol) を加えた後、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、減圧下に濃縮し、析出物を濾取し十分エーテルで洗浄して、N-アセチル-2-フルオロ-5-ニトロアニリンの黄色結晶 (30.3 g、収率 96%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ ppm) : 9.03 (dd, 1H, J<sub>HF</sub>=6.3 Hz), 8.07~7.82 (m, 1H), 7.23 (dd, 1H, J<sub>HF</sub>=10.5 Hz), 2.19 (s, 3H)。

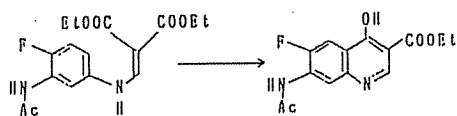
## 参考例 2



N-アセチル-2-フルオロ-5-ニトロアニリン (6.01 g、30.0 mmol) のエタノール溶液 (120 ml) に酸化白金 (0.3 g) を加え、常温常圧で吸収が止

析出物を濾取した。次いで、エーテル-ヘキサンから再結晶して純品の N-[(3'-アセチルアミノ)-4'-フルオロ]フェニル]アミノメチレンマロン酸ジエチルの無色結晶 (6.01 g、収率 98%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ ppm) : 8.52 and 8.38 (each s, total 1H), 8.26 (dd, 1H, J<sub>HF</sub>=6.0 Hz), 7.64 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H, J<sub>HF</sub>=11.1 Hz), 6.80 (m, 1H), 4.29 and 4.37 (each q, total 4H, J=7.0 Hz), 2.26 (s, 3H), 1.34 and 1.39 (each t, total 6H, J=7.0 Hz)。

## 参考例 4

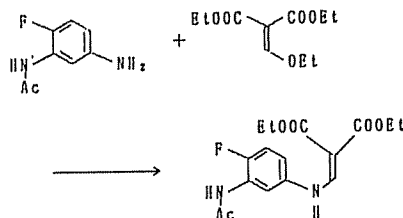


N-[(3'-アセチルアミノ)-4'-フルオロ]フェニル]アミノメチレンマロン酸ジエチル (6.01 g、17.9 mmol) のジフェニルエーテル溶液 (30 ml) を 250 °C で 1.5 時間加熱した。反応終了後室温で 1 晩放置し、析出物を濾取した後、クロロホルムで十分洗浄して、6-フルオロ-7-アセチル

アミンまで水素ガスを添加した。反応終了後、酸化白金を濾別し、減圧下に濃縮し、析出物を濾取した。次いで、エタノール-酢酸エチルから再結晶して純品の 3-アセチルアミノ-4-フルオロアニリンの無色針状晶 (4.72 g、収率 92%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ ppm) : 7.67 (dd, 1H), 7.31 (br. s, 1H), 6.82 (dd, 1H, J<sub>HF</sub>=12.3 Hz), 6.16~6.41 (m, 1H), 3.56 (br. s, 2H), 2.14 (s, 3H)。

## 参考例 3



3-アセチルアミノ-4-フルオロアニリン (3.09 g、18.4 mmol) にエトキシメチレンマロン酸ジエチル (4.40 g、20.3 mmol) を加え、120 °C で 1.5 時間加熱した。反応終了後減圧下に未反応のエトキシメチレンマロン酸ジエチルを留去し、

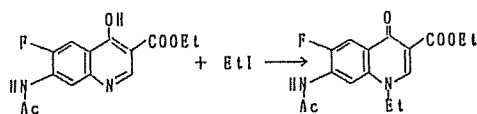
ミノ-4-ヒドロキシキノリン-3-カルボン酸エチルの無色結晶 (2.98 g、収率 57%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δ ppm) : 10.16 (br. s, 1H), 8.67 (d, 1H, J<sub>HF</sub>=7.2 Hz), 8.55 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, J<sub>HF</sub>=12.6 Hz), 4.28 (q, 2H, J=7.1 Hz), 2.22 (s, 3H), 1.31 (t, 3H, J=7.1 Hz)。

IR (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 3460, 3020, 1710, 1690。

m.p. > 300 °C。

## 参考例 5



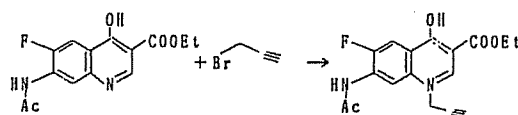
6-フルオロ-7-アセチルアミノ-4-ヒドロキシキノリン-3-カルボン酸エチル (1.46 g、5.0 mmol) の DHP 溶液 (60 ml) に、ヨウ化エチル (0.87 g、5.5 mmol) と無水炭酸カリウム (0.77 g、5.8 mmol) を加え、室温で 48 時間攪拌した。反応終了後析出物を除去し、減圧下に濃縮した。得られた褐色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフイー (溶出溶媒 : クロロホルム/酢酸エチル = 1

／1)により精製し、淡黄色結晶を得た。このものはさらにクロロホルム-ヘキサンから再結晶して、純品の1-エチル-6-フルオロ-7-アセチルアミノ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチルの無色結晶(1.14 g、収率71%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ ppm): 8.83(d, 1H, J<sub>HF</sub>=7.2Hz), 8.51(s, 1H), 8.23(d, 1H, J<sub>HF</sub>=11.7Hz), 7.91(br, s, 1H), 4.42(q, 2H, J=7.0 Hz), 4.28(q, 2H, J=7.1Hz), 2.33(s, 3H), 1.56(t, 3H, J=7.0Hz), 1.40(t, 3H, J=7.1Hz)。

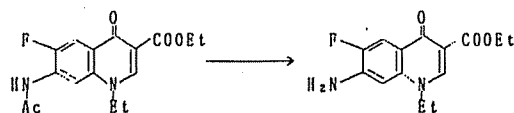
IR(KBr, ν cm<sup>-1</sup>): 3440, 3050, 1705, 1680, 1615.

m.p. 197~199 °C.

#### 参考例 6



6-フルオロ-7-アセチルアミノ-4-ヒドロキシキノリン-3-カルボン酸エチル(2.98 g、10.0mmol)のDMF溶液(120 ml)に、臭化プロパルギル(1.35 g、11.0mmol)、ヨウ化カリウム



1-エチル-6-フルオロ-7-アセチルアミノ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチル(0.66 g、2.0mmol)のエタノール溶液(25ml)に濃塩酸(0.5 ml)を加え、3時間加熱還流した。反応終了後5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。次いで、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、析出物を濾取した。このものをクロロホルム-エタノールから再結晶して、純品の1-エチル-6-フルオロ-7-アミノ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチルの無色結晶(0.46 g、収率82%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD, TMS, δ ppm): 8.56(s, 1H), 7.97(d, 1H, J<sub>HF</sub>=11.7Hz), 7.07(d, 1H, J<sub>HF</sub>=6.3Hz), 4.44(q, 2H, J=7.1Hz), 4.36(q, 2H, J=7.2Hz), 1.54(t, 3H, J=7.1Hz), 1.40(t, 3H, J=7.2Hz)。

(1.33 g、11.0mmol)、および無水炭酸カリウム(1.53 g、11.0mmol)を加え、室温で48時間攪拌した。反応終了後析出物を除去し、減圧下に濃縮した。得られた褐色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/酢酸エチル=1/1)により精製し、淡黄色結晶を得た。このものはさらにエーテル-ヘキサンから再結晶して純品の1-プロパルギル-6-フルオロ-7-アセチルアミノ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチルの無色結晶(2.15 g、収率65%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ ppm): 8.94(d, 1H, J=5.4Hz), 8.67(s, 1H), 8.27(d, 1H, J<sub>HF</sub>=11.7Hz), 7.76(br, s, 1H), 4.95(d, 2H, J=2.3Hz), 4.43(q, 2H, J=7.1Hz), 2.67(t, 1H, J=2.3 Hz), 2.35(s, 3H), 1.43(t, 3H, J=7.1Hz)。

IR(KBr, ν cm<sup>-1</sup>): 3440, 3050, 2100, 1725, 1680, 1615.

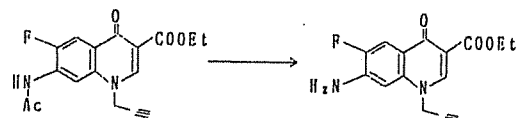
m.p. 180~183 °C.

#### 参考例 7

IR(KBr, ν cm<sup>-1</sup>): 3490, 3320, 3020, 1720, 1640.

m.p. 280~282 °C

#### 参考例 8

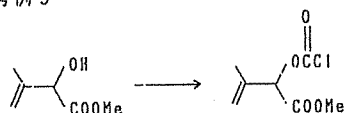


参考例8と同様の操作により、1-プロパルギル-6-フルオロ-7-アセチルアミノ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチル(0.65 g、2.0mmol)から1-プロパルギル-6-フルオロ-7-アミノ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチルの無色結晶(0.53 g、収率93%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD, TMS, δ ppm): 8.68(s, 1H), 7.94(d, 1H, J<sub>HF</sub>=11.6Hz), 7.00(d, 1H, J<sub>HF</sub>=4.6Hz), 5.02(d, 2H, J=2.1Hz), 4.39(q, 2H, J=7.0Hz), 3.37(br, s, 2H), 2.84(d, 1H, J=2.1Hz), 1.40(t, 3H, J=7.0Hz)。

IR(KBr, ν cm<sup>-1</sup>): 3500, 3330, 3110, 2120, 1715, 1640.

m.p. &gt;300℃.

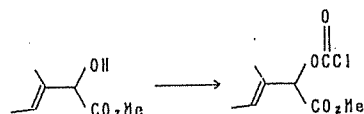
## 参考例 9



2-ヒドロキシ-3-メチル-3-ブテン酸メチル (1.76 g、12.0mmol) とクロロ酢酸トリクロロメチルエステル (1.5 ml、12.0mmol) とのトルエン溶液 (50ml) に氷冷下にトリエチルアミン (2 ml、15.0mmol) を加えた後、室温で4時間攪拌した。反応終了後水を加えエーテルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後減圧下に濃縮して、ほぼ純品の2-塩化カルボニルオキシ-3-メチル-3-ブテン酸メチルの黄色油状物 (1.90 g、77%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ ppm) : 5.39(s, 1H), 5.24(s, 1H), 5.20(s, 1H), 3.40(s, 3H), 1.80(s, 3H)  
IR (neat, ν cm<sup>-1</sup>) : 2990, 2970, 1782, 1755.

## 参考例10

μlを薬剤含有寒天培地に接種し、37℃、18時間培養後、抗菌力を測定した。薬剤は50%酢酸溶液で溶解した。薬剤の濃度は供試菌株に対して、酢酸の影響を受けない濃度を最高濃度とした。抗菌力を測定した結果を表-4に示す。



参考例2と同様の操作により、2-ヒドロキシ-3-メチル-3-ペンテン酸メチル (1.30 g、9.0 mmol) とクロロ酢酸トリクロロメチルエステル (1.0 ml、8.0mmol) とより、2-塩化カルボニルオキシ-3-メチル-3-ペンテン酸メチルの黄色油状物 (1.50 g、収率80%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ ppm) : 5.77(m, 1H), 5.40(s, 1H), 3.41(s, 3H), 1.66(d, 3H), 1.64(d, 3H).

IR (neat, ν cm<sup>-1</sup>) : 2990, 2970, 1780, 1755.

## 薬理効果試験例 1

## 〔抗菌スペクトル〕

抗菌力の測定は、日本化学療法学会のMIC測定法に準じて、寒天平板希釈法によって行なった。すなわち、37℃、18時間培養した菌液を増菌用培地で10<sup>4</sup>CFU/mlになるように希釈し、マイクロブランターMIT-P (佐久間製作所) を使用して、約5

表-4 抗菌スペクトル

試験微生物 ( $10^5$ 菌数/ml)		グラム	最小発育阻止濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )			
			化合物番号1	化合物番号2	化合物番号5	OFLX
化膿連鎖球菌	<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	+	$\geq 6.25$	$\geq 6.25$	$\geq 6.25$	1.56
緑膿菌	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IF03445	-	$\geq 6.25$	$\geq 6.25$	$\geq 6.25$	$\geq 6.25$
緑膿菌	<i>P.aeruginosa</i> NCTC 10490	-	$\geq 6.25$	$\geq 6.25$	$\geq 6.25$	1.56
緑膿菌	<i>P.aeruginosa</i> PA0-1	-	$\geq 6.25$	$\geq 6.25$	$\geq 6.25$	1.56
緑膿菌	<i>P.aeruginosa</i> AK109	-	$\geq 6.25$	$\geq 6.25$	$\geq 6.25$	3.13
変形菌	<i>Proteus vulgaris</i> HX-19	-	$\geq 6.25$	$\geq 12.5$	3.13	0.025

OFLX: 9-フルオロ-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-

2,3-ジヒドロ-7H-ピリド(1,2,3-de)(1,4)ベンツオキサジーン-

6-カルボン酸